

06 MAR 2005

## PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 27 MAY 2004

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 A31580A	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/11487	国際出願日 (日.月.年) 09.09.2003	優先日 (日.月.年) 09.09.2002
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D231/20, A61K31/4152, A61P1/00, 43/00		
出願人(氏名又は名称) 三菱ウェルファーマ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                      ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - II ☐ 優先権
  - III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - IV ☐ 発明の単一性の欠如
  - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - VI ☐ ある種の引用文献
  - VII ☐ 国際出願の不備
  - VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.09.2003	国際予備審査報告を作成した日 11.05.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)	4P 8519
	守安 智	
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |                |                      |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 12-22

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 12-22 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 12-22 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-11, 23-33	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-11, 23-33	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-11, 23-33	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: EP 208874 A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 1987.01.21

本願の一般式(I)の化合物が、各種の虚血性疾患の予防・治療に有用な過酸化脂質生成抑制剤であることが示されている。

文献2: 安東賢太郎, 他, 『新規ラジカル消去薬 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazololin-5-one (MCI-186) の一般薬理作用』、

薬理と治療 (Japanese Pharmacology & Therapeutics)

Vol.25 suppl.7 pp213-243 (1997)

本願の一般式(I)の化合物である3-メチル-1-フェニル-ピラゾリン-5-オン(MCI-186)が、ラジカル消去作用を有し、消化器系などに作用しうることが示されている。

文献3: 吉川敏一, 他, 『消化器疾患と活性酸素・フリーラジカル 各論-各病体への関与とその対策 (2) 腸疾患と活性酸素・フリーラジカル』、

臨牀消化器内科 Vol.10 No.6 pp765-772 (1995)

炎症性腸疾患にはフリーラジカルが関与すること; 炎症性腸疾患に活性酸素、フリーラジカルが関与すること(第766頁表); 高分子デキストラン硫酸大腸炎モデルにおいて、大腸粘膜中のミエロパーオキシダーゼ活性が経時的に増加すること(第768頁)が記載されている。

文献4: 牧山和也, 『炎症性腸疾患における顆粒球の活性化と組織障害』、

医学のあゆみ Vol.178 No.9 pp567-570 (1996)

「炎症性腸疾患(…)では自己防衛のための粘膜免疫防御機構の適合的反応を越えた過剰な反応となり、粘膜組織に有害性を及ぼしていると考えられる。潰瘍性大腸炎(…)患者の粘膜上皮細胞は、…種々の抗原物質の進入を容易にしていると考えられる。外来性抗原はマクロファージ系細胞、T細胞を活性化し、…好中球、好酸球などの顆粒球も活性化を受けインテグリン経路を介して組織内へ浸潤してくる。浸潤した好中球や好酸球はさらに強い活性化を受け種々の活性物質を放出し組織障害に作用していると考えられる。」(第567頁左欄); 「活性酸素・フリーラジカルが好中球の組織障害作用の主役である。」(第568頁右欄); 「実験的腸炎モデルにおいて細胞内抗酸化機構の障害の存在を示唆し、抗酸化剤が治療薬となりうる可能性を報告している。」(第569頁左欄)の記載がある。

文献5: CUZZOCREA, S., 他, "Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis",

Eur. J. Pharmacol. 406(1) pp127-137 (2000)

ラジカルスクベンジャーとして機能する化合物がジニトロベンゼンスルホン酸による実験的結腸炎に有効であり、炎症性疾患の治療薬として期待できることが示されている。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

文献6: HOSHINO, J, 他, "Effect of lecithinized-superoxide dismutase (PC-SOD) on a rat colitis model induced by trinitrobenzene sulfonic acid in combination with ischemia", 炎症 20(3) pp237-244 (2000)

トリニトロベンゼンスルホン酸により誘発される実験的炎症性腸疾患において、粘膜の障害と活性酸素産生の高進との間に関係があり、レンチン化スーパーオキシドディスムターゼが炎症性腸疾患に有効である可能性が示されている。

文献7: 吉田憲正, 他, 『特集 消化管と微小循環 消化管微小循環とoxidative stress』  
血管と内皮 8(5) pp479-486「2) 炎症性腸疾患」の項

活性酸素、フリーラジカルの関与する障害として、大腸での潰瘍性大腸炎、クローン病、デキストロ硫酸ナトリウム大腸炎があることが示されている。

\* 請求の範囲1~11, 23~33

請求の範囲1~11, 23~33は、国際調査報告で引用された文献1~7により進歩性を有しない。

腸粘膜に障害を及ぼす炎症性腸疾患にはラジカルが関与することが知られていて、好中球やミエロパーオキシダーゼの関与も知られている(文献3~7)から、消化器系などにも作用するラジカル除去剤である本願の一般式(I)の化合物(文献1~2)を「炎症性腸疾患の予防及び/又は治療」、「腸粘膜保護剤」、「好中球の活性化抑制剤」、「ミエロパーオキシダーゼ活性抑制剤」として使用することを検討することに格別の困難性を認めることができない。



## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A31580A	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/011487	International filing date (day/month/year) 09 September 2003 (09.09.2003)	Priority date (day/month/year) 09 September 2002 (09.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 231/20, A61K 31/4152, A61P 1/00, 43/00		
Applicant MITSUBISHI PHARMA CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 September 2003 (09.09.2003)	Date of completion of this report 11 May 2004 (11.05.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/011487

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/011487

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 12-22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-22 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 12-22.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/11487

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims 12-22 pertain to methods for treatment of the human body.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 03/11487

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11, 23-33	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-11, 23-33	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11, 23-33	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1 (EP 208874 A1 (Mitsubishi Kasei Corporation), 21 January 1987) indicates that the compound represented by general formula (I) in the present application is an inhibitor against lipid peroxidation useful as a prophylactic and therapeutic agent for circulatory disorders.

Document 2 (Kentaro ANDO, et al., "Shinki Radical Shoukyouyaku 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazololin-5-one (MCI-186) no ippan yakuri to chiryou (Japanese Pharmacology & Therapeutics), Vol. 25, suppl. 7, pages 213-243 (1997)) indicates that 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazololin-5-one (MCI-186) acts as a radical scavenger and can be applied in the digestive system and the like.

Document 3 (Toshikazu YOSHIKAWA, et al., "Shokaki Shikkan to Kassei Sanso/Free radical Kakuron-Kakubyoutai heno Kanyo to sono taisaku (2) Cho Shikkan to Kassei Sanso/Free radical", Clinical Gastroenterology, Vol. 10, No. 6, pages 765-772, (1995)) indicates that free radicals contribute to inflammatory bowel disorder and that active oxygen and free radicals contribute to inflammatory bowel disorder (page 766). Document 3 also indicates that myeloperoxidase activity in large intestinal mucosa

increases over time in the high-molecular dextran sulphate colitis model (page 768).

Document 4 (Kazuya MAKIYAMA, "Enshosei cho shikkan ni okeru karyukyu no kasseika to soshiki shogai", Igaku no Ayuki, Vol. 178, No. 9, pages 567-570 (1996)) states "In inflammatory bowel disorder (...) it is thought that the appropriate reaction for the mucosal immunity defence to achieve auto-defence becomes an excessive reaction and causes damage to the mucosal tissue. The mucosal epithelial cells of patients of ulcerative colitis (...) are believed to facilitate the ingress of various antigenic material. Exogenous antigens activate macrophage cells and T cells, and granulocytes such as neutrophils and eosinophils are activated and permeate into tissue via the integrin route. The permeated neutrophils and eosinophils receive a further strong activation, emitting various types of activated material, which is believed to damage tissue." (page 567, left column); "Active oxygen and free radicals play a major role in damaging tissue within neutrophils." (page 568, right column); and "In the experimental colitis model, it is suggested that damage to the antioxidation mechanism occurs and it is reported that an antioxidation agent could serve as a possible treatment drug." (page 569, left column).

Document 5 (S. CUZZOCREA, et al., "Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis", Eur. J. Pharmacol. 406(1), pages 127-137 (2000)) indicates that compounds which act as radical scavengers are effective in dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis and suggests that it may be effective as a treatment for inflammatory disorders.

Document 6 (J. Hoshino, et al., "Effect of lecithinized-superoxide dismutase (PC-SOD) on a rat colitis model induced by trinitrobenzene sulfonic acid in combination with ischemia", Ensho, Vol. 20, No. 3, pages 237-244 (2000)) indicates that in inflammatory bowel disorders induced by trinitrobenzene sulfonic acid, there is a relationship between damage to mucosa and the hyper-production of activated oxygen and suggests that lecithinized-superoxide dismutase may be effective in treating inflammatory bowel disorders.

Document 7 (Norimasa Yoshida, et al., "Tokushu: Shokakan to Bishojunkan, Shokakukan Bishojunkan to oxidative stress", Blood Vessel & Endothelium, Vol. 8, No. 5, pages 479-486 "2) "Enshosei Cho Shikkan" no ko) gives intestinal ulcerative colitis, Crohn's disease, and dextran sulphate sodium colitis as disorders to which activated oxygen and free radical contribute.

Claims 1-11 and 23-33

Claims 1-11 and 23 to 33 do not involve an inventive step in the light of documents 1-7 cited in the international search report.

The fact that free radicals contribute to inflammatory bowel disorders that cause damage to the large intestinal mucosa and that neutrophils and myeloperoxidase also contribute to the same is known (documents 3-7). Therefore, there would be no difficulty in investigating the use of compounds (documents 1 and 2) represented by general formula (I) in the present

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/11487

application, which are also free radical removers for the digestive system, as "prophylactic and therapeutic agents for inflammatory bowel disorders", "large intestinal mucosa protecting agents", "agents for controlling the activation of neutrophils", and "myeloperoxidase activity controlling agents."